

# Carotid baroreflex activation : a novel method to treat resistant hypertension

Citation for published version (APA):

Scheffers, I. (2010). *Carotid baroreflex activation : a novel method to treat resistant hypertension*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20100312is>

## Document status and date:

Published: 01/01/2010

## DOI:

[10.26481/dis.20100312is](https://doi.org/10.26481/dis.20100312is)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Summary



## Summary

Drug-resistant hypertension is a major clinical problem. Definition and current therapeutic plan for hypertension, including lifestyle changes and pharmacological therapy, are described in **Chapter 1**. Despite all the existing antihypertensive pharmacological agents, many patients show an insufficient response to treatment. In general practice, the incidence of resistant hypertension is 5%. This high prevalence together with the associated high risks for cardiovascular events demand for a new and successful therapy.

In the past several attempts were made to investigate the value of electrical carotid baroreflex activation in the treatment of hypertension and also angina pectoris in both animals and humans. **Chapter 2** gives an historical overview of all previous research in this area. In total, 64 cases of hypertension and 135 cases of angina pectoris were reported in the literature. Despite the positive and promising results, few questions remained unanswered: stimulation of the carotid nerve versus stimulation of the carotid artery, bilateral versus unilateral stimulation and open-loop versus closed-loop stimulation. Furthermore, the unknown long-term effects and the reported side effects were unresolved issues at that moment.

**Chapter 3** profiles a novel device for carotid baroreflex activation with modern microelectronics and improved lead design that is under investigation for the treatment of drug-resistant hypertension. This implantable device (Rheos® Baroreflex Hypertension Therapy™ System; CVRx. Inc., Minneapolis, MN, USA) delivers electrical impulses to the baroreceptors in the wall of the carotid arteries in order to chronically activate the carotid baroreflex. As a result sympathetic outflow is reduced. It is expected that the introduction of this novel therapy may reduce the costs involved in treatment of drug-resistant hypertensive patients. When the device can effectively lower blood pressure, complications of uncontrolled hypertension may be avoided, and the need for more medical check-ups and diagnostic tests as well as the number of hospitalizations will probably decrease. Even the amount of prescribed antihypertensive drugs may fall. The results from feasibility studies and a randomized clinical trial may lead to further regulatory approvals and market release of the Rheos® System for the treatment of resistant hypertension.

The surgical technique and preliminary safety data from a cohort of 17 participants who underwent implantation of the Rheos® System in the European feasibility study are described in **Chapter 4**. For successful device implant, participant preparation and anaesthetic regimen are important factors. Agents which blunt the baroreflex should be avoided. After exposure of the carotid arteries, the baroreceptors are localized using the hemodynamic response to brief intraoperative electrical stimulation. Several locations on the carotid arteries are tested to assure that the position producing an optimal blood pressure decrease is properly identified. Then the electrodes are placed around the carotid sinus and the leads of the electrodes are tunnelled subcutaneously and connected to the pulse generator, which is placed on the breast. The implant

procedure can be performed with reasonable safety, although a number of serious procedure-related complications were reported in a minority of participants. Among those, wound complication, infection, and tissue and nerve injury were reported in a single case.

In **Chapter 5** the complete results from the European feasibility study on safety and efficacy of the Rheos® System are presented after three months of carotid baroreceptor stimulation. In addition, data from a cohort of 17 subjects who completed two years of chronic carotid baroreflex activation therapy is described. Implantation of the Rheos® System is feasible and the device is acceptable to the participants. The majority of related events were directly related to the incision or to the anesthetic procedure, but over 80% of subjects remained free from any procedure- or device-related serious adverse event. No orthostatic hypotension as measured by postural-related blood pressure readings, no renal function loss as measured by serum creatinine and no carotid artery stenosis as measured by ultrasound were seen after three and/ or 12 months of device therapy. Participants ability to perform exercise as measured by 6-minute hall walk test was increased after one year of device therapy. In addition, both sitting office and 24-hour ambulatory blood pressure measurement showed a clinically and statistically significant reduction in blood pressure that could be sustained for at least two years.

Analysis of 24-hour ECG registration after three months of chronic therapy with the Rheos® System in 21 subjects is presented in **Chapter 6**. Together with office blood pressure and heart rate, also heart rate variability frequency-domain parameters assessed using fast Fourier transformation were significantly changed during stimulation of the carotid baroreceptor. The spectral power of the high frequency component was increased and the spectral power of the low frequency component was decreased. Furthermore, heart rate turbulence onset was significantly decreased. Those changes correlated with blood pressure reduction and are consistent with inhibition of sympathetic activity and increase of parasympathetic activity.

**Chapter 7** presents beat-to-beat blood pressure and heart rate data at supine rest and during head-up tilt in 16 subjects that were on continuous therapy with the Rheos® System for one year. Variability in those parameters was analysed using power spectral analysis to estimate sympathetic and vagal activity. In supine rest, blood pressure was significantly reduced accompanied by a highly significant decrease in sympathetic activity compared with pre-implant. Vagal activity showed a slight increase. The suppressed sympathetic activity during carotid baroreceptor stimulation did not lead to orthostatic hypotension as measured during head-up tilt. Baroreceptor sensitivity as measured by the sequence method and by the ratio of change in heart rate and change in mean arterial pressure was not impaired, and even showed a slight increase. Temporary discontinuing carotid baroreceptor stimulation showed no evidence for permanent resetting of the baroreflex during continuous stimulation, since blood pressure increased toward the hypertensive level within 45 minutes.

The effects of one year carotid baroreflex activation on renal hemodynamics in 15 participants is presented in **Chapter 8**. We measured glomerular filtration rate and effective renal plasma flow using the continuous infusion method with inulin and para-aminohippurate. The sustained reduction in blood pressure after one year of chronic carotid baroreceptor stimulation did not compromise effective renal plasma flow. Glomerular filtration rate was unchanged and no changes in neurohormonal profile were measured after one year. Temporary discontinuing device therapy caused a significant increase in blood pressure toward the pre-implant level accompanied by an increase in effective renal plasma flow, but glomerular filtration rate was again unchanged. This data shows neither evidence for impairment of renal function nor activation of the renin-angiotensin-system during chronic electrical carotid baroreceptor stimulation. Therefore, the Rheos® System is a treatment option for drug-resistant hypertension that may be expected to be safe for the kidneys.

**Chapter 9** discusses the main findings presented in this thesis. Among other topics, we discuss the possible role of the kidney on the sustained decrease in blood pressure during chronic carotid baroreflex activation. It seems that the kidneys do not play a direct role in the fall of blood pressure, but that they do play an important role for enabling the sustained effect on blood pressure.



## Samenvatting





## Samenvatting

De definitie en huidige therapeutische aanpak voor hypertensie bevat leefstijlveranderingen en farmacologische therapie, zoals beschreven in **Hoofdstuk 1**. Ondanks verschillende soorten antihypertensieve geneesmiddelen tonen veel patiënten onvoldoende effect op behandeling. Daarmee is therapieresistente hypertensie een enorm klinisch probleem met een incidentie van 5%. Over het algemeen is de incidentie van resistente hypertensie 5%. Vanwege een hoge prevalentie en het geassocieerde hoge risico op cardiovasculaire aandoeningen is een succesvolle therapie gewenst.

In het verleden zijn enkele pogingen gedaan om de waarde van het elektrisch activeren van de carotis baroreflex te onderzoeken in de behandeling van hypertensie en ook angina pectoris, in zowel dieren alsook in mensen. **Hoofdstuk 2** geeft een historisch overzicht van deze onderzoeken. In de literatuur zijn experimenten gerapporteerd met in totaal 64 patiënten met hypertensie en 135 patiënten met angina pectoris. Ondanks de positieve en veelbelovende resultaten bleven de volgende vragen onbeantwoord: elektrische stimulatie van de carotis arterie of de zenuw, stimulatie aan één of twee zijden en wel of geen gesloten feedback systeem. Daarnaast bleven de lange termijn effecten onbekend en er waren geen oplossingen beschikbaar voor de gerapporteerde bijwerkingen.

**Hoofdstuk 3** beschrijft een nieuw apparaat voor het activeren van de carotis baroreflex met moderne micro-elektronica en een verbeterd design van de elektroden. De waarde van dit apparaat voor de behandeling van therapieresistente hypertensie wordt momenteel onderzocht in klinisch onderzoek. Het apparaat (Rheos® Baroreflex Hypertension Therapy™ System; CVRx, Inc., Minneapolis, MN, VS) levert elektrische impulsen af aan baroreceptoren in de wand van de arteriae carotis met als doel het chronisch activeren van de carotis baroreflex. Het gevolg is een daling van de sympathische activiteit met als resultaat een verlaging van de bloeddruk. De verwachting is dat het gebruik van deze nieuwe therapie de kosten voor de behandeling van resistente hypertensie zal verlagen. Wanneer de therapie effectief bloeddruk kan verlagen in deze patiëntengroep, dan kunnen complicaties van ongecontroleerde hypertensie voorkomen worden. Daarnaast zal het aantal medische controles, diagnostische tests, ziekenhuisopnamen en misschien zelfs het aantal voorgeschreven antihypertensieve middelen kunnen verminderen. De resultaten van twee uitvoerbaarheidsonderzoeken en een gerandomiseerd klinisch onderzoek naar veiligheid en effectiviteit kunnen ertoe leiden dat het Rheos® Systeem wordt toegelaten tot de markt voor de behandeling van therapieresistente hypertensie.

De chirurgische techniek en eerste resultaten over veiligheid en effectiviteit van het Rheos® Systeem zijn beschreven in **Hoofdstuk 4**. Het betreft preliminaire resultaten in een cohort van 17 deelnemers uit het Europese uitvoerbaarheidsonderzoek. Voor succesvolle implantatie is voorbereiding van de patiënt en de anesthesietechniek van groot belang. Middelen die de baroreflex stilleggen mogen niet gebruikt worden. Na

het blootleggen van de arteriae carotis worden de baroreceptoren gelokaliseerd met behulp van kortdurende elektrische stimulatie op de carotis. Op verschillende plaatsen op de carotis wordt het hemodynamische effect op deze stimulatie gemeten, om zodoende de plaats die de grootste bloeddrukdaling bewerkstelligt te lokaliseren. Daarna wordt de elektrode op deze plaats rondom de carotis geplaatst en de draad van de elektrode wordt onder de huid door getrokken richting de pulsgenerator, die subcutaan op de borst wordt geplaatst. Deze implantatie kan met redelijke veiligheid worden uitgevoerd en de serieuze proceduregerelateerde complicaties, zoals wondcomplicatie, infectie, weefsel- en zenuwbeschadiging zijn slechts in een enkele deelnemer gerapporteerd.

In **Hoofdstuk 5** wordt het resultaat van de Europese haalbaarheidsstudie na drie maanden van therapie met het Rheos® Systeem gepresenteerd. Daarnaast wordt data getoond van een cohort van 17 deelnemers die twee jaar therapie reeds voltooid hebben. Implantatie van het Rheos® Systeem is haalbaar en het apparaat wordt geaccepteerd door de deelnemers. Een meerderheid van de gerelateerde bijwerkingen zijn direct gerelateerd aan de incisie of aan de anesthesie, en in 80% van de deelnemers werd geen gerelateerde bijwerking gerapporteerd. Na drie en/of 12 maanden van therapie werd geen orthostatische hypotensie waargenomen als gemeten met houdingsgerelateerde bloeddrukmetingen, er was geen sprake van nierfunctie verlies als gemeten met serum creatinine en er werd geen stenose in de arteriae carotis gezien met ultrageluidsgolven. De mogelijkheid tot inspanning werd gemeten met een 6-minuten looptest en was verbeterd na 12 maanden van therapie. Zowel zittende spreekkamermeting als 24-uurs ambulante meting van de bloeddruk toonden een klinisch en statistisch significante daling na drie maanden, die ten minste twee jaar gehandhaafd bleef.

Analyse van 24-uurs ECG registratie na drie maanden van chronische therapie met het Rheos® Systeem in 21 deelnemers is gepresenteerd in **Hoofdstuk 6**. Naast spreekkamerbloeddruk toonde ook de variabiliteit in hartfrequentie, gemeten met fast Fourier transformatie een significante verandering tijdens elektrische stimulatie van de carotis baroreceptoren. De spectrale power van de hoogfrequente component was toegenomen en de spectrale power van de laagfrequente component was afgenomen. Daarnaast was 'hartfrequentie turbulence onset' significant afgenomen. Deze veranderingen correleren met afname in bloeddruk en zijn consistent met remming van sympathische activiteit en toename van parasymphatische activiteit.

**Hoofdstuk 7** presenteert data van beat-to-beat bloeddruk en hartfrequentie in liggende positie en tijdens head-up tilt in 16 deelnemers die gedurende een jaar therapie ontvingen met het Rheos® Systeem. De variabiliteit in deze parameters is geanalyseerd met power spectraal analyse om de sympathische en vagale activiteit te schatten. Na een jaar was zowel bloeddruk alsook sympathische activiteit significant gedaald in liggende rust. Vagale activiteit toonde een kleine toename. De onderdrukte sympathische activiteit tijdens carotis baroreceptor stimulatie veroorzaakte geen orthostatische hypotensie gedurende head-up tilt metingen. Baroreceptor gevoelig-

heid was niet verminderd, maar zelfs een beetje toegenomen, zoals gemeten met de sequentie analyse alsook met de ratio van de verandering in hartfrequentie en bloeddruk tijdens head-up tilt. Het tijdelijk stoppen van de stimulatie toonde geen bewijs voor permanente resetting van de baroreflex, omdat de bloeddruk binnen 45 minuten steeg naar het niveau van voor de implantatie.

De effecten op nier hemodynamica na een jaar van carotis baroreceptor stimulatie zijn gepresenteerd in **Hoofdstuk 8**. In 15 deelnemers hebben we glomerulaire filtratie rate (GFR) en effectieve renale plasma flow (ERPF) gemeten met behulp van continue infusie van inulin en para-aminohippurate. De aanhoudende daling in bloeddruk na een jaar van carotis baroreceptor stimulatie leidde niet tot een daling in ERPF. GFR was onveranderd en er werden geen veranderingen in het neurohormonale profiel gemeten na een jaar. Het tijdelijk stoppen van de stimulatie veroorzaakte een significante stijging in de bloeddruk samen met een toename in ERPF, maar GFR bleef onveranderd. Deze data toont geen bewijs voor verminderde nierfunctie of het activeren van het renin-angiotensine-systeem tijdens chronische carotis baroreceptor stimulatie. Daarom lijkt het Rheos® Systeem een behandeloptie voor therapieresistent hypertensie die veilig is voor de nieren.

**Hoofdstuk 9** bespreekt de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift. Naast andere onderwerpen wordt de rol van de nieren op de blijvende bloeddrukdaling tijdens carotis baroreceptor stimulatie besproken. Het lijkt alsof de nieren geen directe rol spelen bij het verlagen van de bloeddruk, maar dat ze wel een belangrijke rol spelen bij de instandhouding van de bloeddrukverlaging.